

Nierfunctie: tadalafil

1666

Clcr = creatinineklaring, Cl/F = orale klaring, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Fargue ST ea. Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol 2006; jul 21 [Epub ahead of print].	3	Toename AUC en $t_{1/2}$ en afname Cl/F bij patiënten met een verminderde nierfunctie (5 met Clcr 51-80 ml/min, 6 met Clcr 31-50) in vergelijking met 8 gezonde personen na 1-malig 10 mg tadalafil oraal. AUC ($\mu\text{g.h/l}$): van 2868 (gezond) naar 6280 (Clcr 51-80 ml/min) resp. 4911 (Clcr 31-50 ml/min) $t_{1/2}$ (h): van 14 naar 26 resp. 22 Cl/F (l/h): van 3.49 naar 1.59 resp. 2.04 Ratio AUC methylcatecholglucuronide metaboliet (verm. nierfunctie/gezond) 2.6 (Clcr 51-80) resp. 3.6 (Clcr 31-50). Ratio Cmax 1.3 resp. 1.6. In een andere studie met 16 hemodialysepatiënten gem. AUC 2.1x hoger en Cmax 1.4x hoger in vergelijking met 28 gezonde personen na 5-20 mg tadalafil oraal. Geen verandering $t_{1/2}$. Tadalafil wordt niet verwijderd door hemodialyse.	'Interpretation of the pharmacokinetics was hampered by inconsistencies in findings within and across studies. The mean AUC (2868 $\mu\text{g.h/l}$) for the healthy subject (10-mg cohort) was anomalously low relative to the reference mean (4033 $\mu\text{g.h/l}$) from the integrated statistical analysis of 13 clinical studies. The rank order of mean AUC values was not consistent across degree of renal impairment. Regardless, the weight of evidence clearly indicates that for a given dose, tadalafil concentrations will be relatively high in the presence of moderate impairment, and especially in ESRF, thereby providing a pharmacokinetic basis for dose adjustment.'
ref. 2 Patterson ea. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351) [poster]. Presented at the Congress of the European Society for Sexual and Impotence research. Rome, Italy, 2001.	0	AUC toegenomen bij verminderde nierfunctie (Clcr 31-80 ml/min) vergeleken met gezonde vrijwilligers (geen aantallen genoemd). Geen unieke of nieuwe bijwerkingen bij verminderde nierfunctie waargenomen.	<i>Waarschijnlijk zelfde studie als beschreven in ref. 1.</i> Conclusie auteurs: 'Normal controls in this study had considerably higher clearance than controls in other pharmacokinetic studies. When renally impaired patients were compared with the total pool of normal controls, systemic exposure was comparable. Differences in renal function status do not appear to alter pharmacokinetic parameters sufficiently to warrant dose adjustment.'

ref. 3 Registratiedossier (SPC) Cialis 12-11-2002.	1	Bij gebruik 5-20 mg tadalafil 1-malig verdubbelde de AUC bij personen met Clcr 51-80 ml/min of Clcr 31-50 en bij personen met eindstadium nierfalen die hemodialyse ondergingen.	Aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een mild tot matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie is 10 mg de maximum aanbevolen dosis. Geen aanvullende informatie in Scientific discussion. <i>Aanvullende informatie fabrikant: Ondanks verdubbeling AUC is aanpassing dosering niet noodzakelijk omdat veranderingen in kinetiek niet significant waren (controlegroep niet representatief). Niet bekend of metaboliet bijwerkingen kan veroorzaken.</i>
---	---	--	--

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

Overig

- Tadalafil Pharmacokinetics in Healthy Subjects and Special Populations. Lilly, 31-07-2006. 'For countries that abide by the EU Summary of Product Characteristics (SPC), 10 mg is the maximum recommended dose for patients with severe renal impairment (Clcr < 30 ml/min); dosage adjustment per the SPC is not required in the case of Clcr 31-50 ml/min. Per a US package insert (USPI) precaution, for patients with Clcr 31-50 ml/min, a tadalafil starting dose of 5 mg not more than once daily is recommended, and the maximum dose should be limited to 10 mg not more than once in every 48 hours. For patients with end-stage renal disease on hemodialysis (Clcr < 30 ml/min), the maximum USPI-recommended dose is 5 mg.'
- SPC Adcirca: bij licht tot matig ernstig verminderde nierfunctie: startdosering 20 mg 1x per dag, dosis verhogen tot 40 mg op geleide effectiviteit en verdraaglijkheid; bij ernstig verminderde nierfunctie: gebruik tadalafil wordt niet aanbevolen.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	80 ml/min	8 februari 2011